

Expertos Comentan

Dr. Juan Pablo Caeiro

Médico cirujano; Especialista en infectología; Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

Sobreinfección por *Aspergillus* y COVID-19: Similitudes con Aspergilosis Asociada con H1N1¹

Brazilian Journal of Infectious Diseases

1-30, Mar 2021

¿Aspergilosis pulmonar invasiva o solo colonización?



Dr. Juan Pablo Caeiro

Médico cirujano; Especialista en infectología;
Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas,
Hospital Privado Universitario de Córdoba,
Córdoba, Argentina

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una conocida complicación que se presenta en pacientes con cánceres hematológicos y en los trasplantados de órganos sólidos y células madres hematopoyéticas, como también en aquellos que reciben fármacos inmunosupresores. Desde su asociación con infecciones virales graves como la influenza, la API puede complicar a personas sin factores de riesgo clásicos, pero vinculada con infecciones virales pulmonares graves, como sucede con el SARS-CoV-2 o la influenza.

Lo complejo en nuestro medio y en muchos países de bajos o medianos recursos, es la capacidad de diagnóstico de las infecciones fúngicas graves en estas circunstancias. A esto se debe agregar que, en pacientes con SARS-CoV-2 grave, la obtención de muestras pulmonares es riesgosa para todos los profesionales de la salud y para los pacientes internados en unidades críticas. Persiste la controversia clínica de la utilidad de la detección de galactomanano sérico para el diagnóstico presuntivo de API en pacientes con fiebre y sin otra causa clara, en personas internadas en unidades de cuidados intensivos (UCI) que presentan COVID-19 grave. Por otro lado, la obtención de muestras respiratorias no invasivas también es cuestionado (aspirado traqueal o cultivo de esputo), en comparación con el uso de fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar, como muestras aptas para diagnóstico de certeza de infección invasiva por *Aspergillus*.

Para el médico que evalúa a diario a estos pacientes críticamente enfermos, es importante considerar el diagnóstico de API en aquellos con COVID-19 grave, sobre todo en las personas que han recibido terapia con corticoides o inhibidores de la interleuquina-6 como el tocilizumab. La gran mayoría de los pacientes con sospecha de IAPA o CAPA requieren terapia antifúngica empírica para intentar mejorar la evolución de la enfermedad y, eventualmente, la supervivencia.

Es importante destacar que los pacientes críticos internados en UCI con COVID-19 pueden manifestar otras infecciones fúngicas invasivas (mucormicosis, criptococosis y pneumocistosis).

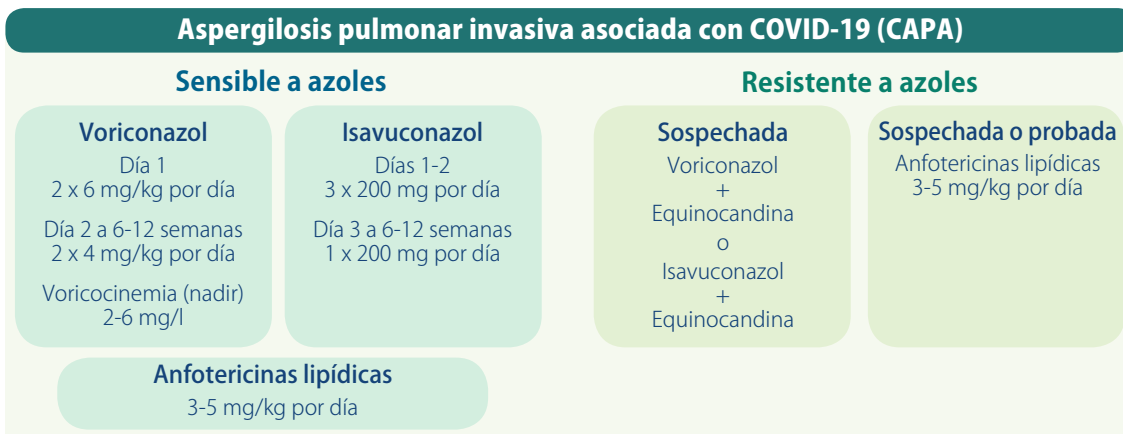


Figura 1. En estos pacientes se recomienda: monitorización de la función renal y los electrolitos al infundir anfotericinas; dosificación terapéutica de voriconazol; control de las interacciones de fármacos con azoles. Además, evaluar la administración de posaconazol como otra opción de tratamiento. Fuente: Adaptado de Lancet Infect Dis 21(6):e149-e162, Jun 2021.

Hasta tener más información científica de estudios clínicos, los médicos deben optar por aplicar terapia empírica a muchos pacientes, o terapia anticipada a personas con factores de riesgo y galactomanano positivo en cultivos de muestras respiratorias. La gran mayoría de estos pacientes se encuentran con respiración mecánica asistida, reciben reemplazo renal continuo y oxigenación extracorpórea por membrana, lo que requiere a expertos para el manejo del diagnóstico y tratamiento de infección fúngica invasiva.

Bibliografía recomendada

Benedetti MF, Hermida Alava K, Sagardia J, Corella Cadena R, Laplume D, Capece P, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: Report of five cases from Argentina. Med Mycol Case Rep 31:24-28, Mar 2021.

Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Lopes Colombo A, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. Lancet Infect Dis 21(6):e149-e162, Jun 2021.

Oliva A, Ceccarelli G, Borrazzo C, Ridolfi M, D’Ettore G, Alessandri F, et al. Comparison of clinical features and outcomes in COVID-19 and influenza pneumonia patients requiring intensive care unit admission. Infection 26:1-11, May 2021.

Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Ortiz AJS, Gale S, Bao M, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. Ann Rheum Dis 78(4):456-464, Apr 2019.

Sobreinfección por *Aspergillus* y COVID-19: Similitudes con Aspergilosis Asociada con H1N1¹

Se evaluaron las características de la aspergilosis asociada con COVID-19, en comparación con la aspergilosis vinculada con influenza. Los autores concluyen en que es una entidad novedosa que debe considerarse para estudio, enfoques terapéuticos, y para comprender su incidencia y mortalidad.

Introducción

La aspergilosis pulmonar invasiva ha sido considerada como una infección micótica oportunista prototípica en poblaciones con inmunocompromiso grave, particularmente en individuos con procesos malignos a nivel hematológico y en receptores de trasplantes.

En contexto de la pandemia por coronavirus, existe un aumento en la atención sobre la posible asociación de esta afección respiratoria grave relacionada con aspergilosis. Se han informado muchas series de casos de asociaciones de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) con aspergilosis invasiva, con incidencia variable a nivel global.

Existen múltiples factores que se han vinculado con esta incidencia, y este estudio tendría una heterogeneidad alta en relación con las comorbilidades de los pacientes, las estrategias de tamizaje e inclusive en cuanto a características epidemiológicas o climáticas.

El concepto que indica que las infecciones virales graves son predisponentes para la aparición de aspergilosis asociada con influenza (IAPA, *influenza-associated aspergillosis*)

es relativamente reciente, y la fisiopatología de este fenómeno dependería de múltiples variables, como ciertos factores del huésped y la localización de la infección en la vía respiratoria baja, entre otros.

La aparición de *Aspergillus* en las muestras respiratorias de pacientes intubados podría reflejar un amplio espectro de afecciones clínicas, desde colonización hasta traqueobronquitis o IAPA. Aunque el riesgo de presentar IAPA luego de la influenza grave está documentado, no está esclarecido si la infección grave por COVID-19 es un factor predisponente.

El presente estudio discute las diferencias y similitudes entre la IAPA y la aspergilosis relacionada con la COVID-19 (CAPA, *COVID-19 associated invasive pulmonary aspergillosis*).

Epidemiología

IAPA

Esta sobreinfección asociada con influenza es de presentación infrecuente en pacientes inmunocompetentes, aunque ha sido descrita desde 1952. Con la pandemia de influenza H1N1, volvió a prestarse atención a esta enfermedad.

Tabla 1. Comparación entre aspergilosis pulmonar asociada con influenza (IAPA) y aspergilosis pulmonar asociada con COVID-19 (CAPA) en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

	IAPA	CAPA
Incidencia	Variable (10%-30%)	Variable (4%-35%)
Características iniciales de los pacientes	Aproximadamente 25%-30% inmunocomprometidos.	Menos del 10% inmunocomprometidos, predominantemente hombres. Obesidad, hipertensión, diabetes.
Cronología	Rápida (usualmente dentro de los 3 a 7 días del ingreso a UCI).	Variable (de 3 a más de 14 días desde el ingreso a UCI).
Hallazgos micológicos	Galactomanano sérico positivo en 50% a 70% de los casos. Hallazgos en la broncoscopia y en lavado broncoalveolar en la mayoría de los casos.	Galactomanano sérico positivo en menos del 10% de los casos. Uso infrecuente de broncoscopia, diagnóstico basado en muestras respiratorias distintas al lavado broncoalveolar en algunos casos.
Tipo de clasificación de aspergilosis pulmonar invasiva	Mayormente casos probables o confirmados (mayor o igual al 60%). Porcentaje importante de traqueobronquitis (30%).	Mayormente casos presuntos (mayor del 90%). Porcentaje desconocido de traqueobronquitis.
Respuesta inflamatoria a la infección viral	Papel deletéreo de altos niveles de IL-10.	Potencial efecto protector de altos niveles de TNF-alfa e IFN gamma.
Sobreinfección bacteriana	Neumonía frecuente debido a los patógenos adquiridos de la comunidad. Neumonía hospitalaria en el 10%-20% de los casos de influenza en UCI.	La neumonía raramente debida a patógenos adquiridos en la comunidad. Neumonía hospitalaria en el 10% al 20% de los casos de COVID-19 en UCI.
Papel de los corticoides	Impacto deletéreo de la mortalidad por influenza y de la incidencia de IAPA.	Beneficio para la supervivencia general de la COVID-19; impacto desconocido sobre la incidencia de CAPA.
Impacto sobre los resultados	Mortalidad general del 50% al 60%. Asociación con IAPA con aumento en la mortalidad según algunos estudios.	Mortalidad general del 60% al 70%. Asociación con CAPA con aumento en la mortalidad, demostrado en algunos, pero no en todos los estudios.

TNF. Factor de necrosis tumoral; IFN, interferón.

La IAPA ha sido descrita no solo luego de la infección por H1N1, sino también en todas las influencias B, especialmente en pacientes que requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) con ventilación mecánica.

CAPA

En relación con la CAPA, la incidencia informada varía entre el 4% y el 35% en los casos de COVID-19 en UCI. Algunos informes sugieren que la incidencia de IAPA en pacientes con COVID-19 grave es menor del 5% al 10%.

La incidencia podría verse impactada por distintas prácticas de acuerdo con la monitorización de galactomanano sérico, o en relación con el tiempo de realización de la broncoscopia para detección de aspergilosis en muestras respiratorias. Dada la importancia de la transmisión por aerosoles del coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), los médicos de UCI pueden ser reticentes a la realización de una broncoscopia, lo que resultaría en una baja disponibilidad de lavados broncoalveolares.

Distintos abordajes diagnósticos e interpretación de marcadores de IAPA podrían afectar la estimación de la incidencia.

Es posible que otros factores, entre ellos ambientales, puedan verse asociados.

Características iniciales

Aunque la IAPA y la CAPA comparten factores de riesgo comunes, como la edad avanzada o la fragilidad, existen diferencias en cuanto a la frecuencia relativa de otras comorbilidades.

La proporción de pacientes con factores de inmunosupresión del huésped, que predisponen a IAPA, sería mayor en los pacientes con influenza grave, en comparación con aquellos con COVID-19 grave (25% a 30%, frente a un porcentaje menor del 10%, respectivamente).

Características clínicas

IAPA

Los casos de IAPA comparten características comunes. Entre ellas, que la IAPA ocurre luego de un muy breve período luego del ingreso a UCI (media de 3 días y generalmente menos de 7 días).

Se ha descrito un inicio temprano de la IAPA luego de la presentación de influenza, en pacientes inmunocomprometidos con malignidad a nivel hematológico o con trasplante de médula. Por otro lado, la traqueobronquitis por *Aspergillus* se ha informado hasta en un 28% de los pacientes en una serie de casos reciente, lo que sugeriría que podría existir una enfermedad subdiagnosticada de IAPA que se asociaría con alta frecuencia de mortalidad. Por otro lado, la frecuencia de positividad de galactomanano sérico sería particularmente alta (mayor del 50%) en la IAPA, aun en ausencia de neutropenia u otros factores de inmunosupresión.

El impacto de la profilaxis antifúngica sobre la incidencia de la IAPA está actualmente bajo estudio.

CAPA

En el caso de la CAPA, las observaciones desde el aspecto clínico son distintas y más heterogéneas. En contraste con la influenza grave, en la que el ingreso a UCI ocurre tempranamente luego del inicio de los síntomas, la mayoría de los pacientes con COVID-19 son ingresados a la UCI dentro de la primera semana de síntomas; asimismo, el tiempo desde el ingreso y la aparición de la CAPA es variable, con un diagnóstico tardío (mayor de 7 a 14 días).

Aunque algunos casos de traqueobronquitis han sido informados dentro del diagnóstico de CAPA, esta afección sería infrecuente, con una incidencia desconocida.

La frecuencia de galactomanano sérico con resultado positivo es baja en la CAPA (menor del 10% en la mayoría de las series). Sin embargo, la mayoría de los casos de CAPA comunicados fueron solo probables. El uso limitado de la broncoscopia (en función de evitar la aerosolización) y la falta de muestras por lavado broncoalveolar, serían factores responsables de la incertidumbre en el diagnóstico de la CAPA.

Es posible que la respuesta en cuanto a si la CAPA es una entidad patológica verdadera, más infrecuente que la IAPA, podría surgir de los estudios *post mortem*, aunque actualmente estos datos son escasos debido a las precauciones por el contagio de COVID-19.

Un metanálisis de 702 informes de autopsias por COVID-19 identificaron 11 muestras comprobadas de infección micótica (6 CAPA, 4 no especificadas y 1 mucormicosis), lo que sugeriría una incidencia menor del 2%.

La mortalidad en los casos con CAPA sería alta (60% a 70%), aunque esto es controvertido.

Un estudio demostró una asociación entre CAPA y mortalidad aumentada, confirmada aun luego de ajuste por comorbilidades.

Una investigación señaló mejores resultados en pacientes con COVID-19 y sobreinfección micótica bajo tratamiento antifúngico, en comparación con casos sin tratamiento antifúngico (38.5% de mortalidad frente a 90%, respectivamente).

En un estudio unicéntrico pequeño, se informó la nebulización profiláctica con bajas dosis de anfotericina B liposomal, en pacientes con COVID-19 con ventilación mecánica, sin que se comunicaran nuevos casos de CAPA luego de esta intervención.

Patogénesis

IAPA

La destrucción extensa del epitelio respiratorio por la influenza favorece la infección por *A. fumigatus*, lo que podría explicar el alto porcentaje de traqueobronquitis.

La parálisis inmune local y sistémica que genera el virus favorece la aparición de IAPA y la angioinvasión posterior, con informes de linfopenia grave en el 86% de los casos.

En relación con el perfil citoquinético, la influenza H1N1 se ha asociado con niveles elevados de interleuquina (IL) 10 y de IL-6 en los casos graves. La IL-10 disminuye la expresión de citoquinas Th1 y bloquea el factor NF-κB, lo que habría demostrado un efecto dañino al favorecer la IAPA.

CAPA

Si bien el SARS-CoV-2 ingresa al epitelio alveolar a través de las células epiteliales y los neumocitos tipo 2 por los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), su efecto se ve relacionado con el daño endotelial y la alteración del sistema renina-angiotensina.

De manera similar a lo que ocurre con la influenza, la linfopenia es una característica común de la COVID-19, y se observaría en el 80% de los casos. El impacto de la enfermedad sobre el reclutamiento neutrofílico, que es el principal mecanismo de defensa contra *Aspergillus*, es diferente al de la influenza.

Un estudio observó que, a diferencia de la influenza, el SARS-CoV-2 induce una respuesta neutrofílica intensa a través del CXCL5.

El SARS-CoV-2, además, induce un perfil de citoquinas que se caracteriza por una respuesta intensa del factor de necrosis tumoral/IL-1 beta, además de una respuesta del interferón.

La activación del complemento y de la vía de la lectina que se une a la manosa, tendrían también un papel en la progresión de la enfermedad y en las características proinflamatorias. Sin embargo, la activación del complemento y de la vía de la lectina sería una barrera de defensa contra *Aspergillus*, y la deficiencia en esta vía aumenta el riesgo de IAPA.

El impacto del tratamiento en la neumonía viral

IAPA

Los corticoides son un factor de riesgo para la aparición de IAPA y podrían aumentar la mortalidad. El tratamiento con corticoides en las últimas semanas o meses antes del ingreso a UCI habría demostrado ser un factor importante de riesgo para IAPA. Habría una tendencia a mayor incidencia de IAPA en pacientes inmunocompetentes que recibieron cursos cortos de corticoides a bajas dosis. Por otro lado, los efectos inmunomoduladores de los antifúngicos no son claros.

CAPA

El uso de corticoides en el abordaje de la COVID-19 grave fue controvertido durante el inicio de la pandemia, pero se ha convertido en el tratamiento de primera línea luego de los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos.

Si bien el tratamiento prolongado con corticoides podría aumentar el riesgo de CAPA, existe poca información sobre el impacto de cursos cortos de dexametasona para el tratamiento de la COVID-19.

Un estudio habría demostrado una tendencia en cuanto a la asociación de dexametasona a altas dosis (mayores de 1000 mg) y la aparición de CAPA. Sin embargo, las dosis acumuladas de dexametasona para la COVID-19 son menores (6 mg/día durante 10 días).

Un estudio habría demostrado una asociación en cuanto a la exposición de corticoides en el ingreso hospitalario, que sería significativa para hidrocortisona, pero no para dexametasona.

Se han estudiado otros fármacos inmunomoduladores, como tocilizumab o anakinra, para reducir el daño inflamatorio, y podría alterar la respuesta inmune contra las micosis. Sin embargo, según estudios reumatológicos previos, el uso a largo plazo de tocilizumab, especialmente cuando se asocia con corticoides, aumentaría el riesgo de infecciones micóticas oportunistas.

La incidencia de CAPA fue particularmente baja en un estudio con tocilizumab, con un porcentaje del 3.8%.

En cuanto a los antivirales como remdesivir, se desconoce el efecto sobre la virulencia de *Aspergillus* o sobre la respuesta inmune antifúngica.

La azitromicina se habría asociado, según un estudio, con un riesgo significativamente aumentado de manifestar CAPA.

Conclusiones

Los autores concluyen que, a pesar de que la CAPA es una entidad novedosa, debe considerarse para estudio y enfoques terapéuticos, con mayor cantidad de autopsias en pacientes con COVID-19 para aclarar cuál es la incidencia de esta afección.

Además, consideran que debe prestarse especial atención al impacto de los corticoides y los tratamientos inmunológicos sobre la incidencia y mortalidad de esta entidad.

¹. Lamoth F, Lewiss R, Walsh T, Kontoyiannis D. Navigating the Uncertainties of COVID-19 Associated Aspergillosis (CAPA): A Comparison with Influenza Associated Aspergillosis (IAPA). *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 1-30, Mar 2021.